316

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT UNIVERSITAIRE

Année 1920 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU PALUDISME DE MACÉDOINE

Le Service de Paludéens à l'Hospice des Ménages

PRÉSENTÉE PAR

Robert Van MALLEGHEM

Né à Thourout (Belgique), le 17 janvier 1893

Président : M. LE PROFESSEUR VAQUEZ

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

OLLIER-HENRY

26, Rue Monsieur-le-Prince, 26, — Paris (VI[e] A[t])

PARIS

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. G.-H. ROGER.
Professeurs	MM.
Anatomie	NICOLAS
Anatomie topographique	Auguste BROCA.
Physiologie	Ch. RICHET
Physique médicale	WEISS
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	N.
Pathologie et Thérapeutique générales	ACHARD
Pathologie médicale	N. / TEISSIER
Pathologie chirurgicale	N.
Anatomie pathologique	LETULLE
Histologie	PRENANT
Opérations et appareils	N.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	CARNOT
Hygiène	CHANTEMESSE
Médecine légale	
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N.
Pathologie expérimentale et comparée	ROGER
Clinique médicale	DEBOVE / WIDAL / GILBERT / CHAUFFARD
Maladies des enfants	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	DUPR
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JEANSELME.
Clinique des maladies du système nerveux	Pierre MARIE. / Pierre DELBET
Clinique chirurgicale	QUÉNU / LEJARS / HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR / COUVELAIRE. / RIBEMONT-DESSAIGNE
Clinique gynécologique	N.
Clinique chirurgicale infantile	N.
Clinique thérapeutique	A. ROBIN
Clinique de la 1re enfance	MARFAN

Agrégés en exercice

MM.

ALGLAVE	GUENIOT	LEREBOULLET	RIBIERRE
BERNARD	GUILLAIN	LERI	RICHAUD
BRANCA	JEANNIN	LŒPER	ROUSSY
BRUMPT	JOUSSET André	MAILLARD	ROUVIÈRE
CAMUS	LABBÉ Henri	MOCQUOT	SCHWARTZ (Anselme)
CASTAIGNE	LAIGNEL-LAVASTINE.	MULON	SICARD
CHAMPY	LANGLOIS	NICLOUX	TANON
CHEVASSU	LECENE	NOBECOURT	TERRIEN
DESMAREST	LEMIERRE	OKINCZYC	TIFFENEAU
GOUGEROT	LENORMANT	OMBREDANNE	VILLARET
GREGOIRE	LEQUEUX	RATHERY	ZIMMERN
		RETTERER	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES CHERS PARENTS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

M. le Professeur VAQUEZ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE INTERNE A LA FACULTÉ

DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DES HOPITAUX

que je remercie de sa bienveillance et de ses nombreuses marques de sympathie.

A LA MÉMOIRE

DE

MON REGRETTÉ MAITRE

Monsieur le Docteur R. WURTZ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

MÉDECIN DES HOPITAUX

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

je lui dois le meilleur de mon instruction médicale. Il fut pour moi un maître affectueux ; pendant les cinq années d'un pénible exil il me soutint de sa bonté et me guida par son enseignement.

A Monsieur le Professeur DUPRÉ

MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

PROFESSEUR DE CLINIQUE DES MALADIES MENTALES

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

MÉDECIN DES HOPITAUX

qui m'accueillit avec bienveillance en son service de l'hôpital Laënec.

A Monsieur le Docteur L. TANON

PROFESSEUR AGRÉGÉ A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

que je remercie de ses excellents conseils.

A Monsieur Maurice JOYANT

auquel je suis heureux d'exprimer ma gratitude pour ses nombreuses marques d'amitié.

A TOUS MES AMIS

INTRODUCTION

Au cours de l'expédition de Macédoine plusieurs milliers de paludéens furent rapatriés en France. Un grand nombre furent hospitalisés dans le service de mon regretté Maître Monsieur le Docteur Wurtz. Pendant deux ans, sans relâche, il s'est dévoué à les soigner avec une maîtrise incomparable, née d'une longue expérience des maladies tropicales.

Il eut la bonté de m'accueillir en son service où je fis fonction d'interne et de diriger mes études avec une affection quasi paternelle. La mort vient de nous le ravir brutalement. C'est à sa mémoire que respectueusement je dédie cet ouvrage dont il me donna l'idée. Fidèle à son renseignement j'ai tenté de regrouper ce que j'appris du paludisme au pavillon Devillas de l'hospice des Ménages.

Aperçu général sur le paludisme

Il ne peut entrer dans notre esprit de faire un exposé, même bref, du paludisme. Les travaux des anciens auteurs Grecs ou Latins, de Sydenham, de Torti, d'Alibert, de Bailly, des médecins de l'expédition d'Algérie, de Maillot, Dutroulau, de Colin, Duboué, Kelsch et Kiener, de Laveran, de Ross, Patrick' Manson, Grassi, Stephens et Christophers, ont fait la lumière sur tous les points de cette maladie dans tous les pays. Nous voulons seulement rappeler ce qui a trait, au point de vue général, au paludisme de l'Europe orientale.

La question du paludisme ou fièvre intermittente est extrêmement vieille. Dans les temps lointains de la république romaine on craignait les accès périodiques de cette fièvre mystérieuse ; et dans le petit recueil de Lhomond, où en sixième latine on nous décrit la vie des Romains illustres, on parle de Caïus Julius atteint de fièvre quarte :

« et quamquam tunc quartanae morbo laboraret, prope per singulas noctes latebras commutare cogebatur... » : et bien qu'alors il fût atteint de fièvre quarte,

il était contraint, presque chaque nuit, de changer de retraite.

La campagne Romaine, les marais Pontius furent infestés de tous temps et il n'est aucun pays de l'Europe occidentale ou orientale qui n'ait connu les fièvres intermittentes ; celles-ci sévissaient aussi dans le nord de l'Afrique et dans presque toute la région intertropicale.

Au cours des expéditions guerrières du passé la question du paludisme fut souvent d'un intérêt brûlant : telle l'expédition de Madagascar, ou la campagne désastreuse des Anglais dans les Pays-Bas, au début du siècle dernier.

Malgré cette dissémination dans presque tous les points du globe, l'agent causal de la fièvre palustre était mal connu. On a incriminé la constitution de l'air des régions insalubres, le miasme émanant des sols marécageux ; mais la question de l'étiologie resta toujours obscure. Il n'en fut pas de même de l'étude clinique, que des observateurs tels que Sydenham au XVII^e^ siècle, puis Maillot et Dutroulau au XIX^e^ siècle, ont parfaitement formulée.

« Toutes les fièvres intermittentes, écrit Sydenham à propos des fièvres de 1662, commencent, par un frisson et un tremblement, auxquels succède une chaleur qui est suivie d'une sueur. Dans le temps du froid et dans celui de la chaleur, le malade a des envies de vomir, il se trouve fort mal, il est altéré, sa langue est sèche. Tous ces symptômes disparaissent à mesure que la

chaleur augmente et quand elle sort abondamment, l'accès finit. Le malade se trouve assez bien, jusqu'à ce que l'accès revienne toutes les vingt-quatre heures dans la fièvre quotidienne, tous les deux jours dans la fièvre tierce, tous les trois jours dans la fièvre quarte, en comptant depuis le commencement d'un accès jusqu'au commencement de l'accès suivant...

Deux siècles plus tard vint la conquête de l'Algérie. Un vaste champ de recherches s'ouvrit aux observateurs. Maillot en 1836, puis Dutroulau en 1868 ont remarquablement décrit les formes cliniques des fièvres intermittentes. D'autres comme Kelsch en ont étudié l'anatomie pathologique, et en 1880, M. Laveran découvrit l'agent causal « le Hemamœba malariœ ». Et depuis lors les expérimenteurs ont complété ses recherches : Ross, Grassi, Bignami, Bastianelli, Manson, Fajordo, Mac Callum, Schaudinn et Siedlecki, Van Campenhout et Dryepondt ont définitivent fixé le cycle complet de l'hématozoaire chez l'anophèle, hôte intermittent, et chez l'homme, hôte définitif.

Quant au traitement, avant l'emploi du quinquina au XVII^e^ siècle, il était d'une efficacité problématique. Sydenham et, après lui, Torti, en 1756, ont formulé les règles de l'administration du quinquina « lequel, dit Sydenham, suspend plus souvent la maladie qu'il ne la guérit ». Mais en 1820 Pelletier et Caventou, en découvrant la quinine ont doté la médecine du remède spécifique, réellement efficace, que depuis lors nul autre n'a supplanté.

Telle est brièvement l'histoire de cette maladie qui de tous temps captiva les cliniciens par la singularité de son allure.

Il a fallu la remarquable découverte de M. Laveran, pour lui enlever son côté mystérieux et la classer définitivement comme entité morbide, parmi les infections parasitaires.

ÉTUDE CLINIQUE

CHAPITRE I

Symptomatologie habituelle

En dehors d'une dizaine de cas de paludisme autochtone du front de Flandre ou de l'Est, tous nos paludéens venaient de Macédoine. La plupart avaient été soignés à Salonique pour des accidents de paludisme primaire : fièvre continue à allure typho-méningée. A leur retour ils n'avaient plus que des accès espacés, séparés par une période d'apyrexie plus ou moins longue — allure typique du paludisme secondaire. Quelques malades cependant n'ont présenté aucun symptôme morbide en Orient, et c'est seulement après leur débarquement à Marseille que survint leur premier accès. Il y aurait donc eu chez eux une longue période de morbidité latente.

Un visiteur non averti, n'aurait manqué de se trou-

ver surpris à la vue de nos salles. Sur cent paludéens, une dizaine tout au plus étaient couchés. Les autres, embauchés dans les usines d'aviation, quittaient le service dès le matin après avoir absorbé leur provision de quinine. Quand au cours de leur travail survenait soit de la céphalée, soit de l'arthralgie, soit une myalgie lancinante dans les mollets ou la région lombaire, les malades prévoyaient un accès de fièvre et rentraient.

L'Accès de paludisme

Habituellement l'accès débute une ou deux heures après ces prodromes qui surviennent indifféremment le matin ou le soir. Il est rare que l'accès survienne inopinément.

Le malade frissonnant se blottit sous les couvertures. Il est pâle et angoissé.

Il a la chair de poule. Le pouls est petit, fréquent et régulier. La température rectale atteint rapidement 40° mais le malade est en proie à une sensation pénible de froid, qui s'atténue peu à peu, après deux ou trois heures. A ce moment des bouffées de chaleur s'ébauchent, la face se colore et devient vultueuse, le pouls croît en amplitude et en fréquence. Le malade inquiet se plaint d'une céphalie quelquefois atroce et d'une soif vive. La rate est grosse et fréquemment douloureuse à la palpation. La courbe thermique se maintient à 40° pendant cinq heures environ et s'abaisse ensuite lentement pendant le dernier stade de l'accès. La période de défer-

vescence est marquée par des sueurs abondantes. Peu à peu, à l'angoisse et à l'inquiétude succèdent le bien être et l'euphorie. La céphalée disparaît et une heure après son accès, le malade, un peu fatigué, mange et boit avidement. Tel est l'accès intermittent, habituel ; il est suivi d'une période d'apyrexie qui peut être très longue, mais qui dans certains cas ne dépasse pas vingt quatre heures.

Pathogénie de l'Accès

Cette succession impertubable des trois stades de l'accès avait déjà préoccupé Sydenham. Il avait émis l'hypothèse que dans le premier stade, la nature, voulant se délivrer de ce qui l'incommode dans la matière fébrile mal assimilée, excite dans le corps un frisson ; dans le deuxième stade, ou temps de l'ébullition, les particules nuisibles s'agglomèrent, et dans le stade final ou stade de la desquamation, la matière fébrile est expulsée.

Quant au retour des accès si magistralement décrit depuis lors par Dutroulou, Sydenham nous dit que la matière fébrile n'a pas du être expulsée en totalité ; et qu'elle se manifeste derechef au bout d'un certain temps, plus ou moins long, suivant la différence des types.

Les théories actuelles ne tiennent plus compte des idées de Sydenham, mais les controverses n'en sont pas moins nombreuses. Tel voit dans le frisson uniquement

un phénomène nerveux, et, dans la rachialgie, la céphalée, des phénomènes d'irritation directe de l'appareil cérébrospinal par les hématozoaires ou, d'après certains auteurs par les toxines.

Mais devant le tableau symptomatique d'un accès de paludisme nous avons cherché en vain un caractère pathognomonique. L'imprégnation par les toxines tuberculeuses peut en effet réaliser une symptomatologie identique. On retrouve d'autre part la même triade : frissons, chaleur, sueurs, au cours de l'abcès hépatique, de la cholecystite, de l'infection urineuse. Il ne paraît donc point nécessaire de chercher une interprétation spéciale aux phases d'un accès banal et d'imputer à l'action directe d'un hématozoaire ce que dans d'autres infections la toxine seule suffit à produire.

Il doit en être du paludisme comme de la tuberculose, où la toxine, brusquement libérée, s'attaque à l'appareil thermorégulateur, qu'elle règle pour une température élevée. Les excitations sensitives périphériques transmettant alors une sensation de froid, les centres vaso-moteurs en union avec les centres musculaires répondent par un vaso constriction cutanée, des frissons et du tremblement, et un nouvel équilibre calorique se produit ; mais la quantité de toxine est essentiellement limitée, son action est transitoire, et après quatre ou cinq heures en moyenne, l'appareil thermorégulateur redevient normal ; par un mécanisme reflexe, les centres vaso-moteurs et sudoripares, rétabliront l'équilibre. entre la chaleur centrale et la chaleur péri-

phérique, par une vaso-dilatation cutanée et des sueurs. D'autre part, il semble que si le dérèglement de l'appareil thermo-régulateur dépasse notablement la durée moyenne de quatre à cinq heures, la perturbation soit telle, que ses réactions automatiques seront troublées.

Ainsi chez plusieurs malades, nous avons observé une durée anormale du stade de chaleur : huit et dix heures, et une simple ébauche du stade de sueurs pendant cinq minutes. Inversement chez plusieurs autres où le deuxième stade ne dépassa guère une demie heure, il y eut des sueurs profuses pendant plus de cinq heures.

Fréquence des accès

Comme les anciens cliniciens l'ont parfaitement observé, il est rare que l'accès soit isolé, car, dans la plupart des cas, il en survient d'autres, les jours suivants.

Il est classique d'affirmer que le plasmodium vivax, se reproduisant toutes les 48 heures, provoque un accès tous les deux jours ; que, d'autrepart, l'accès quotidien est provoqué par le plasmodium falciparum qui se reproduit en vingt quatre heures. Nous avons observé en effet de nombreux accès tierce, et dans les cas d'infection par le plasmodium falciparum les accès quotidiens furent la règle.

Mais en parcourant les feuilles de température chez les paludéens infectés par le plasmodium vivax, on est

frappé du fait suivant : 20 o/o de leurs accès sont survenus pendant deux, quatre, ou même six jours consécutifs, comme si le plasmodium vivax s'était reproduit toutes les vingt- quatre heures. Faut-il en conséquence nier la pluralité des plasmodium et affirmer l'unicité de l'hématozoaire du paludisme?

Il importe avant tout de nous demander, en présence d'une série d'accès quotidiens, quelle est la genèse de chacun d'entre eux. Or, il est incontestable que, dans la vie d'un paludéen, chaque accès se rattache à un accès antérieur par une chaîne quelquefois très longue de générations occultes se reproduisant toutes les 48 heures, pour le plasmodium vivax, toutes les 24 heures pour le plasmodium falciparum ; et il serait bien étrange qu'à l'origine de la maladie, les anophèles n'aient inoculé qu'un seul spécimen d'une variété de parasite, telle le plasmodium vivax.

C'est pourquoi nous pouvons rencontrer celui-ci dans la fièvre quotidienne, sans que cette constatation ne fut paradoxale. Il n'est nullement démontré en effet que, dans toute série d'accès quotidiens, il faille toujours rattacher chacun de ceux-ci par une généalogie commune, et il suffit qu'à l'origine le malade ait subi deux inoculations massives, à 24 heures d'intervalle, pour que les générations successives alternent les unes avec les autres ; et ainsi, par le rythme quotidien de l'ascension thermique, le plasmodisme vivax, se reproduisant tous les 2 jours, peut simuler le plasmodisme falciparum, qui se reproduit en 24 heures.

L'observation journalière a d'ailleurs pleinement confirmé cette hypothèse.

Nous avons pu dans plus de 250 cas retrouver la génération mère, qui avait provoqué un accès à un ou deux mois de distance, et la lecture des feuilles de température est particulièrement démonstrative à cet égard :

Un malade impaludé sur les bords du Vardar en septembre 1916 nous présenta le 11, 12, 13, 14 avril 1917 une série de quatre accès quotidiens, aux cours desquels nous avons découvert le plasmodium vivax. En consultant sa courbe thermique ci-jointe, nous constatons un accès isolé le 10 mars, et un autre le 5 avril ; il est facile de rattacher par une chaîne de 13×48 heures (chaîne A), soit 13 générations de plasmodium vivax les accès du 10 mars et du 5 avril, et par trois généra-

tions, soit 6 jours, les accès du 5 et du 11 avril. D'autre part le même malade a présenté une série d'accès tierce le 19, 21, 23, 25, 27 mars. Il s'écoula 16 jours avant que cette génération ne se manifestât à nouveau par l'accès du 12 puis du 14 avril (chaîne B). Il est d'ailleurs à remarquer que dans l'intervalle des accès l'apyrexie n'est pas absolue, et que de petites oscillations du type tierce modifient fréquemment l'allure de la courbe thermique, peu de jours avant l'accès.

Il reste un dernier fait d'observation courante : les accès ne se reproduisent pas indéfiniment. Il semble hors de doute qu'à la suite des attaques de l'hématozoaire, l'organisme s'immunise, au moins partiellement, mais cette immunisation, dans la période où nous avons observé, est remarquablement fugace, et ne dépasse guère quelquefois un nombre de jours très restreint. Ce temps d'apyrexie est d'ailleurs notablement réduit par toute cause qui débilite l'individu : le traumatisme, tel le traumatisme dentaire, les excès alcooliques, les excès vénériens, l'exposition au froid, à la pluie, nous ont paru des causes prédisposantes indéniables, dans un grand nombre d'accès.

Etude du Parasite

Par de nombreux examens de laboratoire nous avons pu suivre, à l'aide du microscope, les modifications du sang durant l'évolution d'un accès ou au cours de plusieurs accès successifs. Dans 5 o/o des cas nous avons

rencontré le plasmodium falciparum, dans 85 o/o des cas, le plasmodium vivax, et dans 10 o/o des cas nos recherches furent infructueuses : le frottis ne contenait aucun hématozoaire. Il peut arriver en effet que la gouttelette de sang ne contienne pas de plasmodium alors que rien dans la modalité de l'accès ne trahisse cette pénurie. Cela se produit après une absorption intempestive de quinine, qui ne peut d'ailleurs arrêter l'évolution de l'accès, une fois qu'il a débuté. D'autre part le même phénomène se voit chez un paludéen privé de quinine, dont les centres thermorégulateurs sont déjà ébranlés par une infection morbide comme la grippe. Dans ce cas, l'accès surviendra au moindre apport de toxines nouvelles. Il suffira pour cela de la fragmentation d'un petit nombre de corps en rosace, au cours d'une infection paludéenne légère ou d'un vieux paludisme latent. C'est pourquoi, tel vieillard de l'hospice des ménages, vieux colonial de l'Afrique occidentale française, après une apyrexie de plus de six années, nous a présenté une série d'accès tierce, jugulés par la quinine. L'examen de son sang n'a pu déceler aucun hématozoaire. Le malade était en traitement depuis cinq jours pour une bronchite grippale.

Le plasmodium vivax

En examinant des frottis prélevés chez cinquante malades privés de quinine, nous avons pu suivre, au cours des stades de l'accès, l'évolution du plasmodium

vivax. Dans le premier stade, nous avons trouvé des jeunes schizontes intraglobulaires, à raison de un parasite par dix champs environ ; dans le stade de chaleur nous en trouvions à peu près dans tous les champs. Ils se présentaient sous l'aspect d'un anneau irrégulier formé d'une bande protoplasmique, extrêmement étroite sur le tiers de son étendue. Ces schizontes atteignaient en volume le sixième de celui des globules dont ils occupaient le centre. L'anneau protoplasmique se colorait en bleu par le Leishman, et le Karyosome, situé dans sa partie la plus étroite se colorait en rouge vif. A la fin du stade de chaleur nous trouvions des schizontes d'une taille deux fois plus grande, mais dans le stade de sueurs les recherches étaient laborieuses et il était rare de découvrir des parasites. Dans certains cas peu fréquents, à côté de ces formes jeunes existent de rares formes amœboïdes adultes ; celles-ci résultent d'une génération de mérozoïtes antérieure à la génération actuelle ; souvent en effet l'accès franc est précédé, deux jours auparavant, d'un accès avorté où la température dépasse rarement 37°8.

Le lendemain d'un premier accès, nous avons pu par un nouvel examen de sang prévoir l'imminence ou l'absence d'un deuxième accès. Chaque fois que nous avons trouvé de nombreux schizontes en voie d'accroissement, plus de quinze heures après la défervescence, nous avons constaté un nouvel accès le lendemain. C'est au cours de ce dernier accès que les examens de sang furent les plus fructueux. Nous y trouvions en

dehors des schizontes intraglobulaires jeunes d'une génération nouvelle, l'hématozoaire de l'accès précédent. Il était considérablement accru, farci de granulations pigmentaires noires, vaste corps amœboïde à karyosome en voie de division et à prolongements protoplasmiques irréguliers. Les globules parasités étaient pâles et quelquefois triplés de volume.

Il y avait aussi des gamètes, que caractérisait leur taille égalant deux fois celle d'une hématie normale. Ils étaient le plus souvent extra-globulaires ; le protoplasme était de couleur bleue foncée chez le gamète femelle, et de couleur bleue pâle chez le mâle. Ce dernier, présentait une large bande brune, formée de pigment, et s'étendant à travers toute l'étendue du protoplasme.

Le plasmodium falciparum

Nous avons surtout rencontré cette variété de parasite dans les premiers mois de notre étude, à la fin de 1916. Il s'agissait dans tous nos cas d'une série de cinq à dix accès se succédant à vingt quatre heures d'intervalle ; la défervescence quotidienne n'était pas complète comme dans la forme intermittente franche, les oscillations de la courbe thermique descendant rarement au-dessous de 38° 5.

Les parasites découverts dans le sang étaient caractéristiques. Ils étaient quelquefois extrêmement nombreux : nous en avons compté dix-huit dans le même champ. Sur un frottis recueilli au cours de l'accès, nous vîmes

de petits anneaux intraglobulaires, atteignant par leur volume le 1/8 de celui du globule. Ils étaient quelquefois deux ou trois dans le même globule, et se tenaient accolés à la périphérie en châton de bague. Dans l'intervalle entre deux accés nous avons trouvé des anneaux de grande taille, toujours intraglobulaires, atteignant par leur diamètre le tiers de celui du globule. Jamais celui-ci n'était augmenté de volume.

Dans la plupart des cas nous avons trouvé également des croissants, le plus souvent extraglobulaires, plus volumineux qu'un globule. Ils avaient un protoplasme bleu et du pigment brun condensé au centre chez la gamête femelle, et éparpillé chez le mâle.

La formule leucocytaire

Quand les malades ont récemment absorbé de la quinine, il est le plus souvent inutile de rechercher les parasites dans le sang périphérique, car on n'en découvrira point. Il faut alors rechercher les symptômes secondaires de l'infection paludéenne.

Nous avons éprouvé une véritable déception dans la recherche des leucocytes chargés de pigment, mais il existe un examen facile qui nous a guidés maintes fois : c'est l'étude de la modification que subit le sang dans la proportion des divers leucocytes.

L'infection paludéenne produit en effet une augmentation notable du pourcentage des grands leucocytes

mononucléaires qui dans la formule leucocytaire normale ne dépasse jamais 10 o/o.

Armstrong, en insistant sur l'importance de la numération des leucocytes pour le diagnostic de la malaria, considère qu'une mononucléose qui dépasse 10 o/o doit être considérée comme symptomatique de paludisme, à l'état latent ou effectif.

Nous avons repris ce travail en étudiant 100 cas de malaria avérés. Au cours de l'accès nous avons toujours trouvé une mononuclose variant entre 20 à 30 o/o et atteignant le lendemain de l'accès, et les deux jours suivants, le taux de 30 à 50 o/o. Cette modification extrême est transitoire et diminue d'intensité à mesure que l'apyrexie se prolonge. Mais dans aucun de nos cas nous n'avons découvert une mononucléose inférieure à 15 o/o. Nous basant sur ces recherches, nous avons pu rejeter dans deux cas le diagnostic de paludisme, le taux des grands mononucléaires étant inférieure à 10 o/o ; et la clinique nous a confirmé ultérieurement cette opinion.

CHAPITRE II

Les accès pernicieux

Si dans la majorité des cas, l'évolution des accès ne s'est guère écartée du type habituel, elle fut marquée quelquefois chez une dizaine de nos malades, par des accidents dramatiques.

Les accès pernicieux du paludisme sont connus depuis longtemps. Torti les signala au XVIII[e] siècle et en fit une classification bien connue, en voulant distinguer de la simple exaltation des symptômes habituels, la complication de l'accès par des phénomènes anormaux. Au début du XIX[e] siècle Alibert, puis Maillot, tentèrent une nouvelle classification. En 1868, Dutroulau décrivit la fièvre comateuse, la fièvre ataxique, la fièvre algide, la fièvre bilieuse, la cachexie palustre.

Dans son traité du paludisme, M. Laveran distingue l'accès avec état typhoïde, tel que de nombreux auteurs l'ont observé dans le paludisme primaire d'Orient ; il décrit l'accès délirant marqué par le désordre moteur et l'agitation, l'accès comateux où domine la résolution et l'adynamie, l'accès algide marqué par un refroidisse-

ment persistant pendant toute la durée de l'accès, et l'accès diaphorétique aux sueurs profuses et abondantes. Dans l'accès bilieux et cholérique des symptomes d'ordre digestif priment la scène ; reste, l'accès cardialgique marqué par l'anxiété, la douleur épigastrique, l'accès dyspnéique avec la sensation de constriction thoracique.

Maillot déjà avait cru dépister à la base des divers accès pernicieux un trouble de fonctionnement cerebrospinal, circulatoire ou digestif.

Nous avons pu observer chez nos malades presque toutes les variétés des accès pernicieux.

Accès délirant

(d'après les observations recueillies dans le service)

La première variété des accès pernicieux fut marquée par un désordre de l'activité psychique. Dans le tableau banal de l'accès intermittent, un nouveau syndrome surgit : la confusion mentale. Du dérèglement des centres psychiques supérieurs naît la désorientation et l'inconscience, et par l'exaltation de l'activité automatique et subconsciente se constitue le délire hallucinatoire et l'ivresse convulsive à crise épileptoïde.

OBSERVATION I (résumée)

(Salle Devillas, n° 16)

L'accès débute normalement. Le stade de frissons dure

trois heures. La température monte à 40,5. Au début du stade de chaleur, le malade s'agite, profère des cris incohérents, ne reconnaît plus son entourage. Les membres se raidissent. Il y a du trysmus. La peau du visage est rouge et chaude, les pupilles sont dilatées ; il existe une dyspnée légère et de la tachycardie. Brusquement la contraction musculaire cesse et des convulsions surviennent. Le corps entier est secoué dans de violents soubresauts pendant une demi-minute, puis l'agitation s'apaise et la conscience revient peu à peu...

OBSERVATION II
(Salle Montyon n° 2)

Même état de confusion mentale, accompagné cette fois d'un délire bruyant et tapageur. En plein stade de chaleur, le malade bondit hors du lit et s'élance dans la salle en poussant des cris ; il profère des menaces contre des agresseurs imaginaires, gesticule violemment et se cogne la tête contre le mur de la salle. On le ramène dans son lit, on lui fait une injection intramusculaire de 2 gr. de chlorydrate de quinine en solution ; le malade s'apaise presque aussitôt, reprend connaissance pendant que la défervescence se produit. Il ne se souvient de rien d'anormal.

Il est difficile de ne point déceler dans cette double symptomatologie la suspension de l'activité psychique, la confusion mentale orinique, tantôt accompagnée d'un délire hallucinatoire visuel, tantôt troublée de convulsions et de crises épileptoïdes, l'une et l'autre forme n'étant que des variétés sensorielle ou psychomotrice du syndrome alcoolique. Ce rapprochement est d'autant plus logique que ces malades'

avant leur accès, étaient manifestement en état d'ébriété et que l'odeur seule de leur haleine aurait suffi à déceler l'appoint éthylique. Il serait cependant puéril de conclure aussitôt à l'alcoolisme aigu en présence d'un accès délirant ou convulsif.

Nous avons observé le cas d'un malade, qui au cours d'un accès tierce doublée, présenta, au début du stade de chaleur, un état de désorientation avec incohérence des propos. Il n'y eut pas de délire ni de désordre moteur ; on lui fit une injection intrafessière de 2 gr. de chlorhydrate de quinine et la lucidité reparut peu à peu.

Un autre (obs. III résumée. Salle Rémond 9) au cours d'une série d'accès quotidiens, nous fit à partir du 2e jour, pendant cinq jours consécutif cinq accès convulsifs. Ils débutaient tous à 12 h. 1/2, sans prodromes. Les frissons duraient une heure, puis au début du stade de chaleur, le malade fut pris d'une série de convulsions rapides et généralisées à tout le corps. L'ingestion par la bouche de trois cachets de 0 g. 50 de chlorhydrate de quinine, coup sur coup, produisit un un apaisement presque instantané, et l'accès évolue normalement dans la suite. Le lendemain la scène se répétait, pour céder de même à la quinine.

Par opposition aux premiers accès délirants où l'état d'ivresse était indiscutable, les deux derniers accès sont survenus en dehors de toute intoxication alcoolique. Il ne faut pas nécessairement conclure dans ces deux cas à l'exaltation des toxines de l'hématozoaire, ou à l'infection par un plasmodium ultra-virulent. Nous n'avons trouvé en effet dans tous nos cas d'accès pernicieux que du plasmodium vivax ; mais il importe de chercher s'il existe pour l'organis-

me d'autres facteurs d'infériorisation que l'intoxication alcoolique, à l'origine de cet état convulsif ou de confusion mentale. Nos deux malades étaient fatigués par des accès antérieurs, le dernier était soigné depuis quinze jours pour une dysenterie bacillaire.

Il est parfaitement admissible que chez ces sujets débilités, les centres supérieurs soient devenus fragiles et aisément irritables, et que les toxines puissent les dérégler. D'autre part il est probable que dans tous ces accès pernicieux un élément nouveau vient compliquer la pathogénie : l'action directe de l'hématozoaire. En effet, les réactions humorales d'un organisme affaibli n'ont point l'efficacité de celles d'un organisme vigoureux. Ce dernier engage dans la lutte contre l'hématozoaire, et l'action phagocytaire de ses macrophages, et l'action cytolytique de ses anticorps ; de sorte que la plus grande partie des mérozoïtes libérés au début de l'accès, par la fragmentation des corps en rosace, succomberont dans la lutte. Dans un organisme débile, les moyens de défense sont incomplets, et les efforts sont vains. Les hématozoaires pourront alors migrer dans les capillaires du cerveau, y provoquer des embolies et des modifications transitoires de nutrition, dans les domaines correspondants. Les recherches de M. Laveran confirment cette opinion, et dans la seule autopsie que nous ayons faite à la suite d'un accès pernicieux, nous avons trouvé des corps amoeboïdes dans les capillaires cérébraux :

OBSERVATION IV R... J...
(Salle Bordin N° 6)

Accès comateux

C'était un jeune homme de vingt-quatre ans, on l'amena

dans le service en état de prostration complète. Sa famille nous apprit que six jours auparavant il avait présenté des frissons qui avaient persisté toute la nuit. Depuis lors la fièvre s'était installée et ne l'avait plus quitté. Après deux jours d'inquiétude et de céphalée il refusa toute nourriture et vomit fréquemment. Il ne répondit plus aux questions de son entourage. On l'amena dans le service au 6e jour de son accès. Il était prostré, indifférent. Le facies était terreux, le regard vague, les pupilles dilatées, la respiration saccadée et haletante. Les membres étaient en résolution musculaire, le bout des ongles cyanosé. Il y avait une inconscience complète, de l'incontinence des sphincters avec diarrhée, du hoquet, de l'abolition des réflexes tendineux, et un ralentissement marqué des réflexes cutanés ; température : 39.8, pas d'albumine. On lui injecta 5 cc. d'huile camphrée puis 20 cc. d'une solution de quinine à 1/10, et 10 minutes après, 20 nouveaux cent. cubes de cette dernière solution. Le pouls était faible et rapide : 108 pulsations par minute ; il y avait une légère dyspnée. Le foie était gros, la rate également. Vingt minutes après la piqure, le malade remuait les bras et les jambes et des sueurs profuses apparaissaient.

Le hoquet persistait toujours, la diarrhée disparut. Le stade de sueurs dura jusqu'au lendemain. A ce moment la conscience et la sensibilité avaient reparu. Les réflexes tendineux restaient abolis. La température était tombée à 37,5. ; on pratiqua une nouvelle injection de quinine. La peau était moîte et terreuse, le malade était hébété, il avait des mictions involontaires fréquentes et de la diarrhée. La dépressibilité du pouls exigea l'administration périodique de 2 cc. d'huile camphrée toutes les trois heures. On injecta 1 cc. de la solution d'adrénaline à 1/1000.

Dans la soirée le hoquet devint plus intense, la fièvre monta à 40°. On injecta 2 gr. chlorhydrate de quinine.

Le hoquet disparut après cinq minutes mais le malade était plongé dans une stupeur profonde. Le lendemain la fièvre avait disparu sans qu'il y ait eu un stade de sueurs. La tension artérielle était basse : minima 5, maxima 11. Un nouvel accès survint le soir même sans frissons. Le thermomètre marquait 39,5. Malgré deux nouvelles injections de quinine la conscience n'avait pas reparu, la respiration était stertoreuse, le hoquet bruyant, le pouls accéléré et arythmique. Le malade était couvert de sueurs et mourut. Il eut pendant ce jour une anurie complète.

A l'autopsie nous avons découvert un poumon gauche d'aspect apoplectique, un cœur flasque et dilaté, un foie violacé, présentant à la coupe un aspect rouillé et pesant près de 2 kilos, une rate hypertrophiée (420 gr.) et peu consistante, un intestin rouge sans traces d'ulcérations, un mésentère infiltré de ganglions hypertrophiés, de gros reins pâles à la coupe ; des vaisseaux de la pie-mère turgescents, un cerveau d'aspect normal. L'altération précoce des capsules surrénales après la mort ne nous a pas permis de déceler leurs lésions. Des recherches ultérieures nous ont fait découvrir le plasmodium vivax dans la rate et dans les capillaires du cerveau.

L'hémoculture pratiquée la veille de la mort fut positive et permit d'isoler un diplocoque lancéolé, encapsulé, prenant le gram et présentant les caractères du pneumocoque. A la base de cette symptomatologie dramatique nous trouvons donc une double pathogénie : le paludisme et la pneumococcie. Le pneumocoque s'attaqua aux poumons, au myocarde, et l'hématozoaire, sorti vainqueur d'une lutte inégale, migra dans

les capillaires alimentant l'encéphale et le mésencéphale. Il y produisit tour à tour l'obtusion de centres psychiques supérieurs, la paralysie des centres corticaux, le dérèglement des centres thermorégulateurs et des centres bulbaires. Devant cette déchéance complète de l'organisme, la mort était fatale.

OBSERVATION V (résumée)
(Salle Montyon n° 23)

Accès soporeux

L'imprégnation des centres psychiques et corticaux n'est pas toujours aussi vive que dans un accès comateux.

Nous avons vu un malade, paludéen depuis quinze mois, évacué de la région de Guevgueli ; il nous a présenté, au cours d'un accès de trois jours, à forme rémittente, un état de stupeur. Il avait le masque hébété, indifférent, immobile. On parvenait à grand peine à attirer son attention, en lui criant à l'oreille, pour obtenir en réponse un vague son guttural. La réflectivité tendineuse était affaiblie, la sensibilité était obtuse ; il n'y avait aucun trouble sphinctérien. Une injection de deux grammes de chlorhydrate de quinine fut suivie d'une amélioration presque instantanée.

OBSERVATION VI (Résumée)

(Salle Bordin n° 9) — *Accès soporeux*

Un autre malade fit douze mois de campagne en Macédoine sans présenter un seul accès ; à son débarquement à Marseille il fut pris d'un premier accès accompagné de vomissements et d'une céphalée vive ; il eut un deuxième accès le surlende-

main (accès tierce). Il passa huit jours chez lui à Paris, et dès le premier jour la fièvre parut. On amena le malade au 8e jour ; c'était son sixième accès.

Il était prostré, pâle ; le regard vague, la langue rotie ; il avait de la tachycardie et de la dyspnée. Le foie était douloureux mais non hypertrophié ; la matité splénique mesurait quatre travers de doigt. Les poumons étaient normaux, les bruits du cœur sourds et rapides. La température était de 40°. Il n'y avait pas de troubles sphinctériens, mais un état d'obnubilation psychique, sans délire, ni convulsions. On injecta 20 cc. de la solution de quinine au dixième, et la lucidité reparut en moins de dix minutes. En dehors du frottis du sang on pratiqua l'hémoculture qui permit d'isoler le streptocoque ; l'examen de sang nous fit découvrir le plasmodium vivax. Il semble donc que dans certains accès pernicieux et en particulier les accès soporeux ou comateux, il y ait une étiologie complexe ; mais l'efficacité extraordinaire du traitement par la quinine nous permet d'attribuer l'ébranlement des centres supérieurs à l'action exclusive de l'hématozoaire.

Accès cardialgique, dyspnéique

Dans la complexité des accès pernicieux il y a des cas où les symptômes prennent une allure dramatique, alors que en réalité les centres corticaux ou bulbaires sont indemnes. Il s'agit alors de psychopates déséquilibrés, doués d'une constitution émotive, qui suivant l'expression de M. le Professeur Dupré « en vertu d'un éréthisme diffus de la sensibilité et l'insuffisance de l'inhibition motrice et volontaire », répondent aux émotions par des réactions extrêmement vives et disproportionnées avec la cause qui les sollicite. Ces malades sans raison plausible, au cours du stade de chaleur, ébauchent un ictus émotif,

OBSERVATION VII

(Salle Montyon n° 15)

Tel fut pris brusquement d'une opression vive au cours d'une application de ventouses sèches sur la région lombaire. Il se plaignait d'une sensation de constriction par une ceinture glacée au niveau de la région lombaire et des flancs.

Il paraissait haletant et souffrait d'une angoisse précordiale et de palpitations. Le pouls était arythmique et dépressible. Le faciès présentait une paleur de cire. Peu à peu ces symptômes rétrocédèrent, sans raison, comme ils étaient apparus. Aucun phénomène anormal ne marque l'évolution de l'accès.

La Cachexie paludéenne

Il existe une forme pernicieuse de paludéenne, heureusement rare parmi les paludéens de Macédoine. C'est l'état de cachexie palustre marqué par une augmentation considérable du volume de la rate, et une anémie extrême dépassant notablement l'état de déglobulisation légère, habituelle chez le paludéen.

OBSERVATION VIII

(Salle Rémond n°3)

Il s'agit d'un petit malade de 27 ans, évacué des bords du Vardar. Il était d'une maigreur squelettique et d'une pâleur terreuse. Il se plaignait d'une extrême lassitude, ne dormait pas la nuit, et n'avait pas d'appétit. Sa rate était très grosse; elle débordait largement dans l'hypocondre gauche, et était très sensible à la palpation. Le bord inférieur du foie dé-

passait d'un centimètre le rebord costal. Les bruits du cœur étaient assourdis ; il y avait un souffle anémique à la base.

Le pouls était petit et arythmique. Il existait un œdème périmalléolaire et quelquefois, au réveil, de l'œdème palpébral. Il n'y avait pas d'albumine dans l'urine mais une quantité exagérée de chlorures et de phosphates, et cinq grammes d'urée en vingt quatre heures. Le sang ne contenait que 2.611.000 globules par mm. 3. et le taux de l'hémoglobine égalait 40 o/o du taux normal. A la suite de six accès quotidiens à plasmodium vivax, la cachexie augmenta. Il n'y avait plus que 200.000 globules par mm3. de sang. Son état était grave. Par des injections répétées de sérum physiologique, un traitement cardiotonique et reconstituant, l'administration quotidienne d'un gramme de chlorydrate basique de quinine, et après un mois, de trois grammes de quinquina, 3 mois après, le malade était transfiguré : il y avait 4.300.000 globules par mm. 3. de sang, le teint était normal, l'œdème disparu, l'appétit revenu. L'hémoglobine était revenue au taux normal, le malade avait repris douze kilos.

Accès sudoral

La symptomalogie des accès pernicieux que nous avons étudiés jusqu'ici semble cadrer avec la description des auteurs ; mais il en est un qui s'en écarte par son allure anormale : il s'agit d'un variété d'accès diaphorétique, caractérisé par l'absence du stade de chaleur et l'importance extraordinaire du stade de sueurs.

OBSERVATION IX

F.... (Salle Devillas n° 19)

Le malade est âgé de 24 ans ; il a le teint coloré et présente un certain embonpoint. Il a contracté le paludisme i y a un an en Macédoine après quatre mois et demi de séjour en orient. Il a eu trois acces le premier mois, des accès fréquents dans la suite. Ces accès étaient normaux. On lui fit une série d'injections de quinine. Il est hospitalisé dans le service depuis un mois.

Son foie est légèrement augmenté de volume, non douloureux ; la rate est un peu grosse et sensible : tout le reste normal. Le malade reste 20 jours dans le service sans aucun accès et en parfaite santé ; puis, pendant 10 jours consécutifs il présente un accès d'une durée de 6 heures dont voici la description :

Le malade est pris de tremblements, durant en moyenne 3 ou 4 heures. Il n'y a pas de stade de chaleur. Une crise sudorale accompagne presque dès le début, le tremblement. Ces sueurs sont profuses, nécessitent plusieurs changements de linge, et une toile caoutchoutée entre les draps et le matelas.

Ce qu'il y a de plus curieux à noter, c'est l'absence des hématozoaires dans le sang périphérique, pendant ces accès sudoraux et l'inefficacité de la quinine à les réduire.

Traitement mis en œuvre

Nous avons employé la quinine sous la plupart de ses formes et les résultats du traitement furent en général très heureux. Il n'est aucune variété d'accès de paludisme où la quinine soit contre indiquée, car la quinine est l'antidote de l'hématozoaire.

« Ce n'est pas une action dynamique ou médicamenteuse, disait Dutroulou, qui constitue la propriété curative du quinquina dans le paludisme, mais une propriété spécifique qu'on nierait en vain. »

Dans les accès pernicieux il faut frapper fort et vite. Par l'administration massive de 2 gr. de chlorhydrate basique de quinine nous avons pu juguler presque instantanément la majorité des accidents pernicieux. L'injection intraveineuse est incontestablement le procédé d'administration le plus efficace et le plus prompt mais nous avons employé avec d'excellents résultats, l'injection intra-musculaire. Au cours du délire ou des convulsions nous injections dans la fesse du malade 20 cc. de la solution suivante stérilisée :

Chlorydrate basique de quinine.	10 gr.
Antipyrine	5 gr.
Eau distillée	100 cc.

et la sédation des symptômes fut presque instantanée.

Dans la fièvre intermittente banale, il importe moins de couper un accès que de prévenir son retour. D'ailleurs, une fois qu'il a débuté, l'accès poursuit fatalement son évolution ; une dose même massive de chlorhydrate de quinine administrée avant ou au début du stade de chaleur, n'a jamais coupé un accès.

Torti voulut faire avorter l'accès en s'y attaquant 6 ou 8 heures avant son apparation, mais il est beaucoup plus important d'en prévenir les récidives. L'administration par la bouche est la règle, il n'existe qu'un seul cas où prévaut l'injection : c'est la bilieuse hémoglobinurique où il importe d'éviter l'irritation du foie par la quinine véhiculée par la circulation portale.

Nous avons employé le chlorhydrate basique de quinine, dont la teneur en alcaloïde est très élevée : 81,7 o/o. Il est bon d'en fractionner les doses et d'administrer, par exemple, deux grammes de chlorhydrate de quinine ou 4 cachets de 0 gr. 50, un toutes les 4 heures, car l'élimination de la quinine se fait en moins de 6 heures.

Peu importe la méthode du traitement qu'on adopte, traitement quotidien, traitement discontinu à dose décroissante, il faut avant tout ne pas s'arrêter après 2 ou 3 jours, pour reprendre le traitement à la première récidive, mais appliquer un traitement méthodique.

Quel que soit le parasite, nous sommes parvenus chez 40 malades, à supprimer les récidives pendant plus de deux mois, par l'administration quotidienne de 1 g. de chlorhydrate de quinine ou 4 cachets ; et le même résultat fut atteint chez 40 autres par l'injection, chaque semaine de 4 gr, de chlorhydrate de quinine en 2 jours consécutifs. L'association d'un traitement arsénical (0 g. 10 arrhénal par jour en solution aqueuse, deux semaines par mois) nous a donné les résultats plus heureux.

CONCLUSIONS

Dans le paludisme de Macédoine on avait cru découdécouvrir un paludisme spécial. Mon regretté maître Monsieur le Dr Wurtz, a démontré que cela était inexact. Mais la contamination de près de la moitié d'un corps expéditionnaire a simplement donné l'occasion d'observer sous un jour nouveau la vieille fièvre intermittente décrite par Dutroulau : « un phénomène particulier de la « marche et de la longue durée des fièvres intermittentes, « c'est la fréquence des récédives... la récédive n'a pas « de caractères propres et peut subir toutes les influences « de la saison, quand la fièvre est simple, ou toutes les « formes de la fièvre pernicieuse ».

Nous retrouvons l'accès avec ses trois stades : frissons, chaleurs, sueurs, sur la pathogénie desquels beaucoup d'auteurs ont discuté et peu se sont mis d'accord.

A l'origine de l'accès, nous reconnaissons une génération d'hématozoaires, produit d'une série de reproductions successives d'un plasmodium primitif. Le plasmodium falciparum provoque la fièvre quotidienne, le plasmodium vivax provoque la fièvre tierce ; mais dans certains cas d'inoculations multiples, les générations successives de plasmodium vivax peuvent chevaucher

l'une sur l'autre, ce qui reproduit le tableau de la fièvre quotidienne. Dans aucun accès nous n'avons trouvé le plasmodium malariae, parasite de la fièvre quarte.

Quelquefois des accidents, généralement d'ordre nerveux, compliquent l'accès : c'est l'accès pernicieux, à la base duquel il faut toujours rechercher soit un appoint toxique, soit un appoint infectieux débilitant. A côté des symptômes qui résultent d'un désordre organique, il y en a qui relèvent uniquement d'un déséquilibre psychique et s'accompagnent de la symptomatologie de l'ictus émotif.

Le traitement unique du paludisme est celui par la quinine. On administre celle-ci de préférence par la bouche, à doses fractionnés, dans les accès pernicieux l'injection intra-musculaire nous a été très utile.

L'expédition d'Orient vient de donner au paludisme une extension inattendue. Des porteurs de germes sont répandus dans le pays entier, dans les régions assainies comme dans les contrées marécageuses propices à l'éclosion des anophelinés. Il importe donc de veiller à la prophylaxie « si, comme l'a dit mon vénéré maître, on ne veut ramener le pays à deux siècles en arrière. »

Vu :

Le Président de Thèse,

L. VAQUEZ.

Vu :

Le Doyen

ROGER.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris

POINCARÉ.

BIBLIOGRAPHIE [1]

Alibert. — Traité des fièvres pernicieuses, Paris 1804.

Annesley. — Diseases of India, 1828.

Antilosei et Angelissi. — Reforma medica 1890.

Armand Delille, Abrami, Lemaire, Paisseau. — Le paludisme macédonien. Paris 1917.

Bailly. — Traité des fièvres intermittentes, Paris 1825.

Bastianelli et Bignami. — Annali d'Igiène sperim, 1899.

Battesti. — Ligue corse contre le paludisme.

Bein. — Charité annalen 1891.

Billet. — Bulletin médical de l'Algérie.

Brumpt. — Parasitologie 1913.

Burdel. — Recherches sur les fièvres paludéennes.

Briquet. — Traité-therapeutique du quinquina, Paris 1855.

Catrin. — Du paludisme chronique, Paris 1863.

Canalis. — Sur les formes semi-lunaires de Laveran, 1889.

Cardaniatis. — Grèce médicale 1900.

Catteloup. — De la cachexie paludéenne. Rec. de mém. méd mil.

Chantemesse et Mosny. — Hygiène coloniale 1907.

(1) Nous ne mentionnons ici que les ouvrages les plus importants concernant l'étude du paludisme.

Colin. — Traité des fièvre intermittentes, Paris, 1870.

Corre. — Gaz Hebdom. 1869.

Corre. — Arch. de Méd. Navale, 1878.

Crespin. — Précis du paludisme, Paris, 1905.

Cuffini. — La quinine et le traitement de l'infection paludéenne : office internat. Hgg. publiqué 1906.

Daniels. — Royal Society. Report to the malaria Comittee 1901

Danilewsky. — Ann. de l'institut Pasteur.

Dryepondt et Van Campenkoudt. — Travaux du laboratoire de Leopoldville 1899.

Duboné. — De l'impaludisme. Paris 1869.

Durand. — Traite des fièvres intermittentes 1862.

Dutroulau. — Maladie des Européens des pays chauds 1861.

Dutton. — The journal of pathology and bacteriology 1898.

Ewing. — The journal of Experim. médecine 1901.

Fajardo, — Impaludismo Rio de Janeiro 1904.

Firket. Clarac, Marchoux. — Congrès de Médecine 1900.

Gauthier. — Malariastudien im Kaukasus 1898.

Savarret. — Journ. l'expérience 1839.

Geraudel. — Thèse de Paris 1902.

Gilmsa. — Centralbl. f. Bakter. 1904.

Grall et Clarac. — Traité de pathologie exotique 1910. T. I.

Grassi. — Studi di uno Zoologo sulla malaria 1901.

Grassi. — Bignami et Bostianelli. R. acad. dei Lincei 1898.

Griesinger. — Traité des maladies infectieuses. Trad. Lemaître.

Grimaux. — Société de Biologie 29 oct. 1892.

Grimaux et Laborde. — Acad. de méd. 1893.

Henry. — Le paludisme 1908.

Hochsinger. — De la malaria chez les enfants 1891.

Jacquot. — Ann d'hyg. publ. 1854-1856.

Jeanselme et Rist. — Pathologie exotique 1909.

Jousset. — Thèse de Paris 1872.

Kelsch et Kiener. — Traité des maladies des pays chauds, 1889.

Koch. — Deutsche med. wochenschrift 1900.

Lancereaux. — La cirrhose paludique : Jour. med, int. 1898

Lancisi. — De noxiis paludum effluviis eorumque remediis. Rome 1717.

Laveran. — Paludisme et trypansomiase IX^e^ ed. 1918.

Laveran. — Soc. de Biologie 1902.

Legrain. — Traité clinique des fièvres des pays chauds. 1913.

Lemoine. — Revue de Med. 1890.

Lewkowioz. — Wiener klin. wochenschrift, 1900.

Mac Callum. — The Lancet 1897.

Maillot. — Traité des fièvres ou irritations cérébro-spin. intermit. 1836.

Patrick Manson. — Tropical Ciseases 1907.

Mannaberg. — Die Malaria Krankheiten 1899.

Monfalcon. — Histoire med. des marais et traite des fièvres intermittentes 1836.

Mathon. — Thèse de Paris 1876.

G. Manson. — Brit. med. journal 1900.

Marinesco. — Soc. de biologie 1899.

Mossé. — Congrès méd. de Moscou 1897.

Nepple. — Essai sur les fièvres intermitt. et rémittentes 1828.

Netter, Mosny. — Maladies exotiques. 1914.

Rathery et Michel. — Le paludisme en Flandre 1916.

Ravaut. — La cure de blanchiment du palud. 2 aire monde médical 1918.

Ross. — Malarialfever, its cause, prévention and treat.

Ross. — Morquitobrigades 1902.

Sambon.. — The journal of tropical Medec. 15 oct 1898.

Sorel. — Arch. de Med. milit. 1884.

Schuffnér. — Leitschr. für. Hygiène 1902.

Stephens et Christophers. — Royal Society Further rep. to the mal. comm. 1900.

Sydenham. — Les fièvres intermittentes des années 1662-64 trad. fault.

Scheube. — Dié Krankheiten der Warmen Lander.

Salamangas. — Fièvre paludéenne péritonique, 1899.

Sydney, Sbayer et Hewston, — Les fièvres palustres à Baltimore.

Wurtz et Thiroux. — Diagnostic et semeiologie des maladies tropicale, 1905.

Wurtz. — Etude clinique du palud. de Macédoine, Monde Médical 1917.

Yersin. — Société de biologie, 1895.

Torti. — Therapetica specialis ad febres periodicas perniciosas MDCCVI.